

✓ w
THESIS

MUNICH

1965

**Methodische Probleme
bei der endogenen Kreatinin-
Clearance**

LANE MEDICAL LIBRARY OF
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR
PALO ALTO, CALIFORNIA

Ozra Danechpadjoh



AUS DER

I. MEDIZINISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. H. SCHWIEGK

M E T H O D I S C H E P R O B L E M E

B E I D E R

E N D O G E N E N K R E A T I N I N

C L E A R A N C E

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten
Medizin verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Ozra Danechpadjoh
aus Amol

München 1965

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Prof.Dr. E. BUCHBORN

Korreferent: Prof.Dr. H. SCHWIEGK

Dekan: Prof.Dr. O. HUG

Tag der mündlichen Prüfung: 15.6.1965

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
PROBLEMSTELLUNG	5
EIGENE VERSUCHE ZUR METHODIK DER KREATININ-BESTIMMUNG	10
Material und Methodik	10
I. Bestimmung des Kreatinins im Harn	10
II. Bestimmung des Kreatinins im Serum	11
III. Inulinbestimmung in Serum und Harn	14
IV. Bestimmung der endogenen Kreatinin-Clearance	15
V. Durchführung der Inulin-Clearance	16
Eichkurven	17
ERGEBNISSE	22
Versuchsreihen	24
Graphische Darstellungen	29
STATISTISCHE AUSWERTUNG ZUR ABHÄNGIGKEIT DER KREATININ-CLEARANCE VON DER DIURESE	34
Statistische Methodik	35
Statistische Tabellen	36
Zusammenfassung der statistischen Ergebnisse	38
DISKUSSION	40
ZUSAMMENFASSUNG	42
LITERATURVERZEICHNIS	44
LEBENS LAUF	47



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Problemstellung

Der heutige Stand unserer Kenntnisse von der Physiologie und Pathophysiologie der Nierenfunktion und ihrer krankhaften Störungen macht auch in der klinischen Nephrologie eine immer weitergehende diagnostische Differenzierung notwendig. Eine entscheidende Entwicklung auf diesem Gebiet war die Einführung der Clearancemethodik in die Diagnostik am Krankenbett, wie sie insbesondere auch H. W. SMITH (29) und seine Schule begründet wurde.

Der nicht unerhebliche Aufwand, sowie die Belästigung des Patienten durch exakte, d. h. mit Dauerinfusion und Blasen-katheterismus ausgeführten Clearancebestimmungen zur Erfassung der glomerulären Filtratgröße (Inulin - Clearance) und des effektiven Nierenplasmastroms (PAH - Clearance) bzw. der Nierendurchblutung ließ für die praktische Medizin nach einfacheren Untersuchungsverfahren suchen, machte jedoch zugleich ihren kritischen Vergleich mit den exakten Methoden notwendig.

Eine dieser Vereinfachungen besteht in der Benutzung des aus dem Muskelstoffwechsel stammenden Metaboliten Kreatinin als Testsubstanz für die Bestimmung des Glomerulusfiltrates, d. h. der Primärharmenge. Der diagnostische Wert dieser Methodik ist in erster Linie davon abhängig, daß mit der endogenen Kreatinin-Clearance tatsächlich das Glomerulusfiltrat gemessen wird, d. h. daß Kreatinin glomerulär filtriert, jedoch tubulär weder sezerniert noch rückresorbiert wird.

Untersuchungen von RICHARDS (1934) (17), daß Kreatinin im Primärharn der Froschniere in der gleichen Konzentration wie im Plasma vorhanden ist, haben noch vor der Inulinära zu der Annahme geführt, im Kreatinin eine Substanz zu besitzen, mit der wie später mit Inulin, die Größe des Glomerulusfiltrates bestimmt werden könnte.

Die Bestimmung der Clearance von oral zugeführtem, d. h. von exogenem Kreatinin, ergab zwar beim Hund Werte, die mit der Inulin-Clearance übereinstimmten und dann daher als Maß des Glomerulusfiltrates akzeptiert werden konnten.

Beim Menschen ergab die exogene Kreatinin-Clearance jedoch Werte, die im Vergleich zur Inulin-Clearance zu hoch lagen, so daß für die Ausscheidung des exogenen zugeführten Kreatinins hier eine zusätzliche tubuläre Sekretion angenommen werden mußte.

Nach Verbesserung der Bestimmungsmethode für Kreatinin im Serum, wurde dann von (POPPER, MANDEL, MAYER 1937) (15) die sogenannte Clearance des endogenen Kreatinins eingeführt. Hierbei wird nur das körpereigene, im Blutplasma und im Harn vorkommende Kreatinin ohne exogene Zufuhr zur Bestimmung der Glomerulusfiltratmenge benutzt.

Diese endogene Kreatinin-Clearance zeichnet sich zwar durch Einfachheit der Durchführung und geringe Belastung des Patienten aus, wird aber in ihrer Bedeutung als genügend zuverlässiges Maß des Glomerulusfiltrates für klinische Zwecke von manchen Autoren in Frage gestellt.

Eine häufig angewandte Methode zur Bestimmung des Kreatinin-Blutspiegels erfolgt mit Hilfe der Pikrinsäurefällung nach JAFFE (8). Schon JAFFE wies aber seinerzeit darauf hin, daß verschiedene Serumbestandteile, wie etwa Azeton, ebenfalls eine positive Pikrinsäurereaktion ergeben, so daß bei erhöhtem Azetonspiegel im Blut, wie es zum Beispiel beim diabetischen Coma der Fall ist, ein zu hoher Kreatininwert gemessen wird. Solche Nicht-Kreatinin-Chromogene stellen demnach eine Fehlerquelle dar, die allerdings hinsichtlich des Azetons beim nicht-azidotischen Patienten vernachlässigt werden kann.

Nach ROSCOE (19), (HAUGEN und BLEGEN) (5) wird die Clearance durch die Chromogene überhaupt nur in höherem Bereich des Serumkreatinins verändert, während im Normbereich kein störender Einfluß mehr nachzuweisen ist.

Eine prinzipielle Verbesserung (LOKEN) der Pikrinsäure-Methode stellt die Ausscheidung der Nicht-Kreatinin-Chromogene durch Adsorption des echten Kreatinins an Lloyds-Reagenz und seine anschließende Eluierung zur Bestimmung des wahren Kreatinin-Wertes dar.

1934 fanden dann RICHARDS, WESTFALL und BOTT (18) und unabhängig von ihnen SHANNON und SMITH (26/27) im Polysaccharid Inulin einen Stoff, der ausschließlich von den Glomeruli filtriert wurde und in den Tubuli weder einer Sekretion, noch einer Rückresorption unterlag und mit dessen Hilfe deshalb einwandfreie Untersuchungen über die Größe der Glomerulusfiltration auch beim Menschen möglich waren. Es ist heute von allen Autoren anerkannt, daß die Inulin-Clearance die genaueste Methode ist, um das Glomerulusfiltrat zu messen. Seither ist Inulin das Bezugsmaterial der Wahl für alle glomärulären Clearancegrößen.

Über das Verhältnis von Inulin- und endogener Kreatinin-Clearance beim Menschen liegt in der Literatur eine Fülle von Befunden mit unterschiedlichen Ergebnissen vor. Diese Unterschiede sind in erster Linie durch Verschiedenheiten in den angewandten Bestimmungsmethoden für Serumkreatinin begründet.

Nach HAUGEN und BLEGEN (6) ist das Verhältnis von Kreatinin-Clearance zu Inulin-Clearance nicht sehr von 1,0 verschieden, so daß die endogene Kreatinin-Clearance zumindest für klinische Bedürfnisse als approximatives Maß des Glomerulusfiltrates benutzt werden kann.

Die Durchschnittswerte der Inulin-Clearance liegen etwa um 10 % niedriger als die Werte der endogenen Kreatinin-Clearance. Hieraus läßt sich schließen, daß beim Menschen entweder Kreatinin tubulär sezerniert oder Inulin zu einem gewissen Teil im Tubulus rückresorbiert wird. Wahrscheinlich ist ersteres der Fall.

Somit scheint das endogene Kreatinin als Clearancesubstanz den klinischen Ansprüchen an eine semiquantitative Routinemethode gerecht zu werden.

Jedoch werden Serumkreatininwerte solange nicht uneingeschränkt zur Clearanceberechnung verwertet werden können, bis nicht eine Anzahl wichtiger methodischer Fragen noch genauer als bisher geklärt werden.

Bedeutend hierbei ist das Problem der Serummessungen von Kreatinin. Hierbei sind vor allem verschiedene Untersuchungen mittels der verschiedenen gebräuchlichen Bestimmungsverfahren von Serumkreatinin bezüglich der Normalwerte und ihrer Schwankung für die Serumkonzentration und für die hieraus errechneten Clearancewerte notwendig.

Es ist weiterhin zu prüfen, ob die Ergebnisse des Kreatinin-Clearance-Verfahrens, die sich aus Urinsammelungsperioden von verschiedener Dauer und verschiedenen Harnzeitvolumen errechnen, untereinander vergleichbar sind.

So beschrieben zahlreiche Autoren wie WINTER (31), EISFELD (2), KNAUTH (31), HEIDELMANN, KOCH, HAAKE (7), GAYER (4) und SARRE (20) eine Zunahme der endogenen Kreatinin-Clearance parallel der Zunahme der Diuresegröße.

SARRE (23) lehnt aus diesem Grunde die endogene Kreatinin-Clearance als Ersatz der Inulin-Clearance - auch orientierend - für klinische Zwecke ab.

MOELLER (10) konnte jedoch zeigen, daß diesen Beobachtungen nur ein methodischer Fehler zugrunde lag. Auch stellte er zunächst eine Steigerung der Kreatinin-Clearance - Werte bis auf 500 ml/min fest, sofern der Urin ohne Berücksichtigung des Harnzeitvolumens immer 1:100 verdünnt wird.

Es besteht auch bei ausgedehnten Untersuchungen (SCHWAB) (25) keine Abhängigkeit zwischen Diurese und Kreatinin-Clearance.

Beim Urin-Kreatinin stehen aber bei Benützung der Pikrinsäuremethode Konzentration und Extinktion nur einem bestimmten, ziemlich eng begrenzten Bereich in linearer Beziehung zueinander, so daß die Messung immer nur in diesem Bereich erfolgen darf. Nach POPPER, MANDEL (14) und MAYER ist dies nur in einer Konzentration von 0,5 bis 2,5 mg% bei einer Schichtdicke von 50 mm der Fall. Bei einer normalen Diurese von 1 bis 2 ml/min würde man in diesem Bereich bleiben, da die normale Urinkonzentration 100 mg% Kreatinin beträgt.

Aufgabe der vorgelegten Arbeit war es, einige dieser methodischen Probleme der endogenen Kreatinin-Clearance zu untersuchen.

Material und Methodik

Die vergleichende Bestimmung der endogenen Kreatinin-Clearance nach verschiedenen Methoden des Serum-Kreatinin-nachweises wurde an 28 Gesunden und Patienten mit verschiedenen Graden der Nierenfunktionsstörung durchgeführt. Bei einem Teil der untersuchten Personen wurde außerdem die Inulin-Clearance nach der Standard-Clearancemethodik mittels Dauerinfusion von Inulin und Blasenkatheterismus bestimmt, um das Verhältnis zwischen endogener Kreatinin- und Inulin-Clearance als Maß der glomerulären Filtrationsgröße festzustellen.

Folgende Methoden der Kreatininbestimmung kamen zur Anwendung:

I. Bestimmung des Kreatinins im Harn

a) Methode nach FOLIN (3)

- Reagentien: 1. 10 %ige Natronlauge
2. 1,2 %ige kalt gesättigte Pikrinsäure

Ausführung: Harn wird im Verhältnis 1 : 10 verdünnt. Hiervon wird 1 ml im 50 ml Kölbchen mit 10 ml Pikrinsäure und 1 ml Natronlauge versetzt. Dieses Gemisch läßt man 10 Minuten stehen, anschließend wird auf 50 ml mit Aqua dest. aufgefüllt und im Elko bei Filter S 53 gegen einen Leerwert, der aus den verwendeten Reagenzien und Wasser besteht, photometriert. Die gefundenen Extinktionen werden mittels einer Eichkurve in mg% umgerechnet.

b) Methode von BONSNES und TAUSSKY (1)

Reagenzien: Siehe II b

Ausführung: Der Urin wird, je nachdem zu erwartenden Kreatiningehalt 50 bis 100 mal mit Aqua dest. verdünnt. Dann verarbeitet man 2 ml der Urinverdünnung in gleicher Weise, wie für das Plasma angegeben (siehe II b). Der an der Eichkurve abgelesene mg% Gehalt wird mit der gewählten Urinverdünnung multipliziert.

I. Bestimmung des Kreatinins im Serum

a) Methode nach NEUBAUER (13)

Reagenzien: 1. 1n Natronlauge
 2. 1,2 %ige Pikrinsäurelösung
 3. 1,55 %ige Uranylacetatlösung zur Enteiweißung des Serums.

Ausführung: 2 ml Serum werden zusammen mit 6 ml Aqua dest. und 2 ml Uranylacetat filtriert. 2 ml dieses Filtrats werden nun mit 1,5 ml Pikrinsäure und 0,5 ml Natronlauge versetzt. Dieses Gemisch läßt man 10 Minuten stehen. Anschließend fügt man 1 ml Wasser hinzu und photometriert im Elko bei Filter S 53 gegen einen Leerwert, der aus den verwendeten Reagenzien und Wasser besteht.

b) Methode nach BONSNES und TAUSSKY

Reagenzien: 1. Pikrinsäure 0,04 molar (327 ml einer bei 20 Grad gesättigten, absolut reinen, wenn möglich rekristallisierten Pikrinsäure-Lösung auf 500 ml mit Aqua dest. verdünnen)
 2. 0,75 n Natronlauge
 3. Kreatininstammlösung (100 mg% Kreatinin in 0,1 n Salzsäure; im Kühlschrank aufbewahren)

4. Kreatininstandardlösung (diese Standardlösung muß täglich frisch zubereitet werden):

5 ml der Kreatininstammlösung werden auf 100 ml mit Aqua dest. verdünnt; aus dieser Verdünnung stellt man sich folgende 4 Standardlösungen her:

S1 = 2,5‰/ml (5 ml der verdünnten Kreatininlösung + 95 ml Aqua dest.)

S2 = 5‰/ml (10 ml der verdünnten Kreatininlösung + 90 ml Aqua dest.)

S3 = 10‰/ml (20 ml der verdünnten Kreatininlösung + 80 ml Aqua dest.)

S4 = 15‰/ml (30 ml der verdünnten Kreatininlösung + 70 ml Aqua dest.)

Ausführung: In ein Zentrifugenglas pipettiert man

1 ml Aqua dest.

2 ml Plasma

1 ml Natriumwolframat 10 % (tropfenweise unter ständigem Schütteln zugeben)

4 ml Schwefelsäure 1/3 normal.

Das Ganze läßt man 10 Min. stehen, zentrifugiert und filtriert dann die überstehende Flüssigkeit durch einen Filter Schleicher und Schüll 595.

Für die Bestimmung sind 5 ml absolut klares Filtrat notwendig.

In je ein Reagenzröhrchen pipettiert man nun 5 ml zu untersuchenden Filtrat, 5 ml der Standardlösung S 1 - 4 bzw. für die Bestimmung des Reagenzienleerwertes 5 ml Aqua dest. und in jedes Röhrchen 2 ml Pikrinsäure und 2 ml Natronlauge. Bei jedem Zusatz gut schütteln und dann während 20 Min. stehen lassen. Ablesen im

Spektrophotometer bei 495 m μ , wobei der Reagenzienleerwert als Kompensationslösung dient. Die Farbwerte der Lösung bleiben während ungefähr 20 Min. konstant, sie sind aber von der Raumtemperatur abhängig. Die erhaltenen Extinktionswerte werden schließlich mit jenen der Standardlösungen verglichen, d. h. aus der Eichkurve wird der entsprechende Kreatininwert abgelesen (S1 entspricht 1 mg%, S4 entspricht 6 mg% Plasmakreatinin).

c) Methode nach SARRE (22)

Bei den vorgenannten Bestimmungsmethoden des endogenen Kreatinins im Serum bilden außer Kreatinin oft noch andere chromogene Substanzen ein rot gefärbtes alkalisches Pikrat, so daß die auf diesem Weg gefundenen Serumkreatininwerte zu hoch liegen können. Durch Absorption des Kreatinins an Lloyds-Reagenz (einer gereinigten Fuller-Erde) konnte LÖKEN das Eingehen von Nichtkreatinin-Chromogenen in die Reaktion mit alkalischem Pikrat verhindern. Für exakte Kreatininuntersuchungen soll daher diese Methode geeignet sein:

Reagenzien: 1. 1-n Trichloressigsäure
2. Lloyds Reagenz (Fuller - Erde)
3. alkalische Pikrinsäure: 5 Teile gesättigte, neutralisierte Pikrinsäure, 12 Teile Aqua dest. 1 Teil 5,5 %ige Natronlauge.

Ausführung: Zu 5 ml Serum oder Plasma werden 5 ml Aqua dest. hinzugefügt und gut gemischt. Dann gibt man 10 ml Trichloressigsäure zu und schüttelt kräftig durch. Nach 10 Min.

Stehenlassen erneutes Schütteln und anschließend filtrieren. 2 ml des Filtrates werden nun mit 40 mg Lloyds Reagenz in einem mit Glasschliff verschlossenen Reagenzglas 10 Min. lang geschüttelt und anschließend 5 Min. lang bei 800 g zentrifugiert. Die überstehende Flüssigkeit wird sorgfältig dekantiert und verworfen. Anschließend werden 10 ml alkalisches Pikratreagenz hinzugefügt, 10 Min. lang geschüttelt und bei 800 g 5 Min. lang zentrifugiert. Die Extinktion der überstehenden klaren Flüssigkeit wird bei 490 m μ und einer Schichtdicke von 1 cm (Elko, Filter S-49) gegen einen Blindwert bestimmt, der statt Serum Wasser enthält. Die Konzentration des Serumkanalins wird einer Eichkurve entnommen.

III. Inulin-Bestimmung in Serum und Harn

- Reagenzien:
1. H_2SO_4 , 1 Teil destilliertes Wasser und 2,5 Teile H_2SO_4 mischen.
 2. Anthron-Reagenz: 0,2 Anthron p.a. "Merck" und 100 ccm H_2SO_4 .
 3. 4 %ige Trichloressigsäure

Ausführung: Man gibt 1,8 ccm 4 %ige Trichloressigsäure in ein Zentrifugenglas, gibt 0,2 ccm Blut (oder Serum) dazu, wobei man eine Blutzuckerpipette verwendet. Die Pipette wird mehrmals mit Trichloressigsäure ausgeblasen. Für Harn versetzt man 9 ccm 4 %ige Trichloressigsäure mit 1 ccm verdünntem Harn, dann kräftig schütteln und den Eiweißniederschlag

5 Minuten bei 3 000 Umdrehungen abzentrifugieren bzw. mit Filter Schleicher und Schüll abfiltrieren.

In ein Reagenzglas mit Schliffstopfen füllt man mit einer Vollpipette 5 ccm Anthron-Reagenz und überschichtet mit 0,5 ccm Blut bzw. Harnfiltrat. Dann wird gut umgeschüttelt und das verschlossene Glas 10 Minuten in ein Wasserbad von 55 Grad Celsius gestellt. Danach wird innerhalb der nächsten 30 Min. gemessen. Als Vergleich dient dann ein Gemisch von 5 ccm Anthron-Reagenz mit 0,5 ccm Aquabidest, das genau wie die anderen Proben behandelt wird. Ablesen im Elko beim Filter S 59 oder S 57 bei 1 cm Schichtdicke.

Beim Stoffwechselgesunden mit normalen Blutzuckergehalt wird vor der Infusion eine Leereprobe entnommen, die genau wie oben behandelt wird. Zur Berechnung wird der Blutleerwert abgezogen.

IV. Bestimmung der endogenen Kreatinin-Clearance

Bei den zu untersuchenden Patienten wurden 1/2 Std. nach Einnahme von 800 ml Flüssigkeit 2 Harnsammelperioden von jeweils 120 Min. im Liegen durchgeführt. Vor der ersten Harnsammelperiode hat der Patient die Blase zu entleeren. Dieser Urin wird verworfen. Zu Beginn der ersten und zweiten und am Ende der zweiten Harnsammelperiode erfolgt jeweils eine Blutentnahme zur Kreatininbestimmung. Die Berechnung der Kreatinin-Clearance erfolgt nach der Clearance-Formel von VAN SLYKE (28):

$$\frac{\text{Urinkonzentration} \times \text{Harnminutenvolumen}}{\text{Plasmakonzentration}} = \frac{U \times V}{P}$$

V. Durchführung der Inulin-Clearance (24):

Dem Patienten wird $\frac{1}{3}$ von einer 50 ml Ampulle Inulin langsam intravenös eingespritzt. Von dem Rest des Inulins und 350 g physiologischer Kochsalzlösung wird eine Infusion (mit bestimmter Tropfenzahl) beim betreffenden Patienten angelegt. Nach $\frac{1}{2}$ Stunde erfolgt die erste Blutentnahme. Die weiteren 3 Blutentnahmen werden im Abstand von jeweils 20 Min. entnommen. Ferner werden bei dem Patienten 3 Harnsammelperioden durchgeführt. Vor der ersten Harnsammelperiode hat der Patient die Blase zu entleeren. Dieser Urin wird verworfen. Die weiteren Harnsammelperioden werden zeitlich zwischen den Blutentnahmen durchgeführt.

Die Gesamtdauer der Inulin-Clearance beträgt 90 Min.

0,70

Extinction

0,60

0,50

⋮

0,40

0,30

⋮

0,20

⋮

0,10

I. Eichkurve der Kreatininwerte im Serum nach BONSNES TAUSSKY

Kr. mg %
b

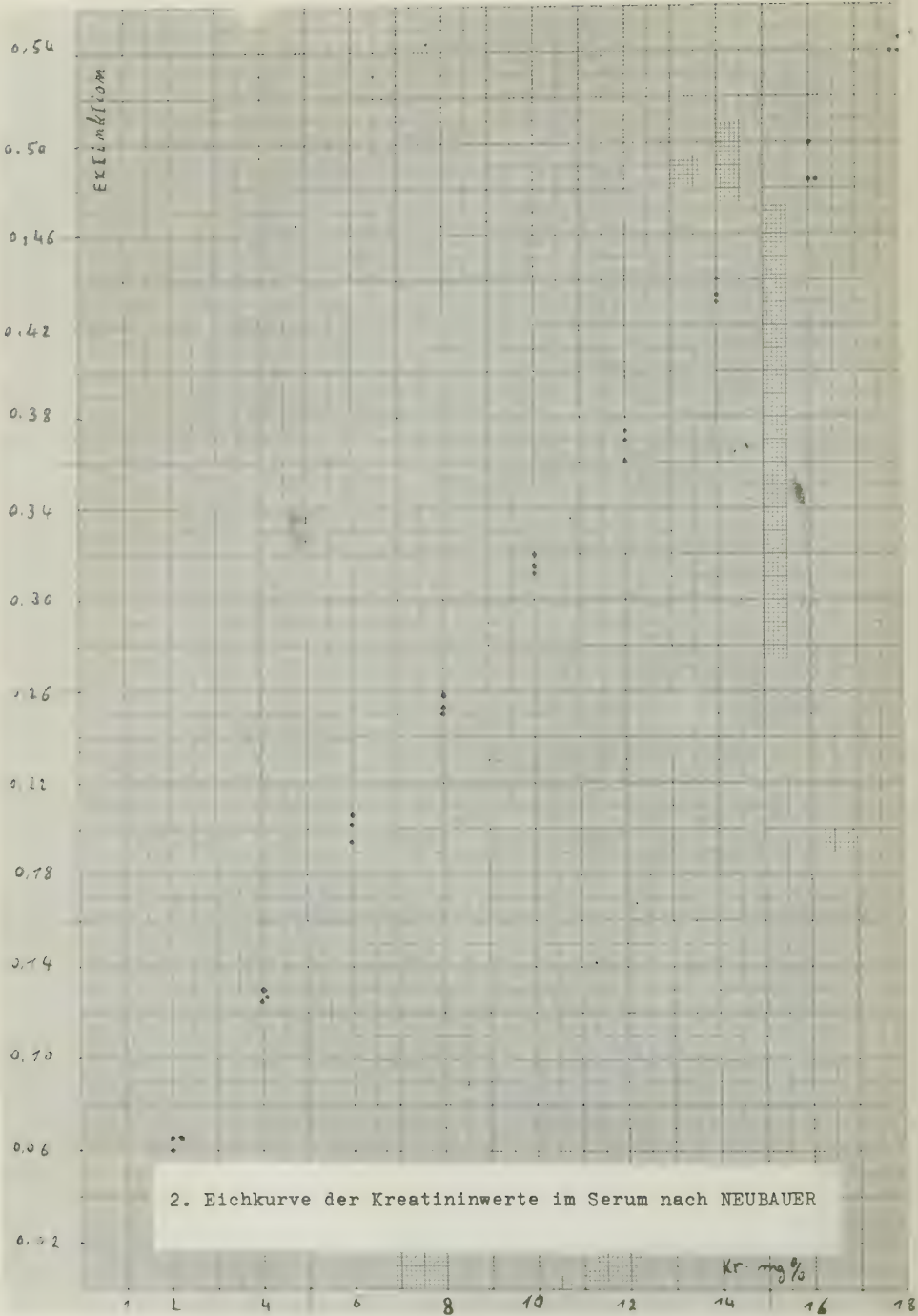
1

2

3

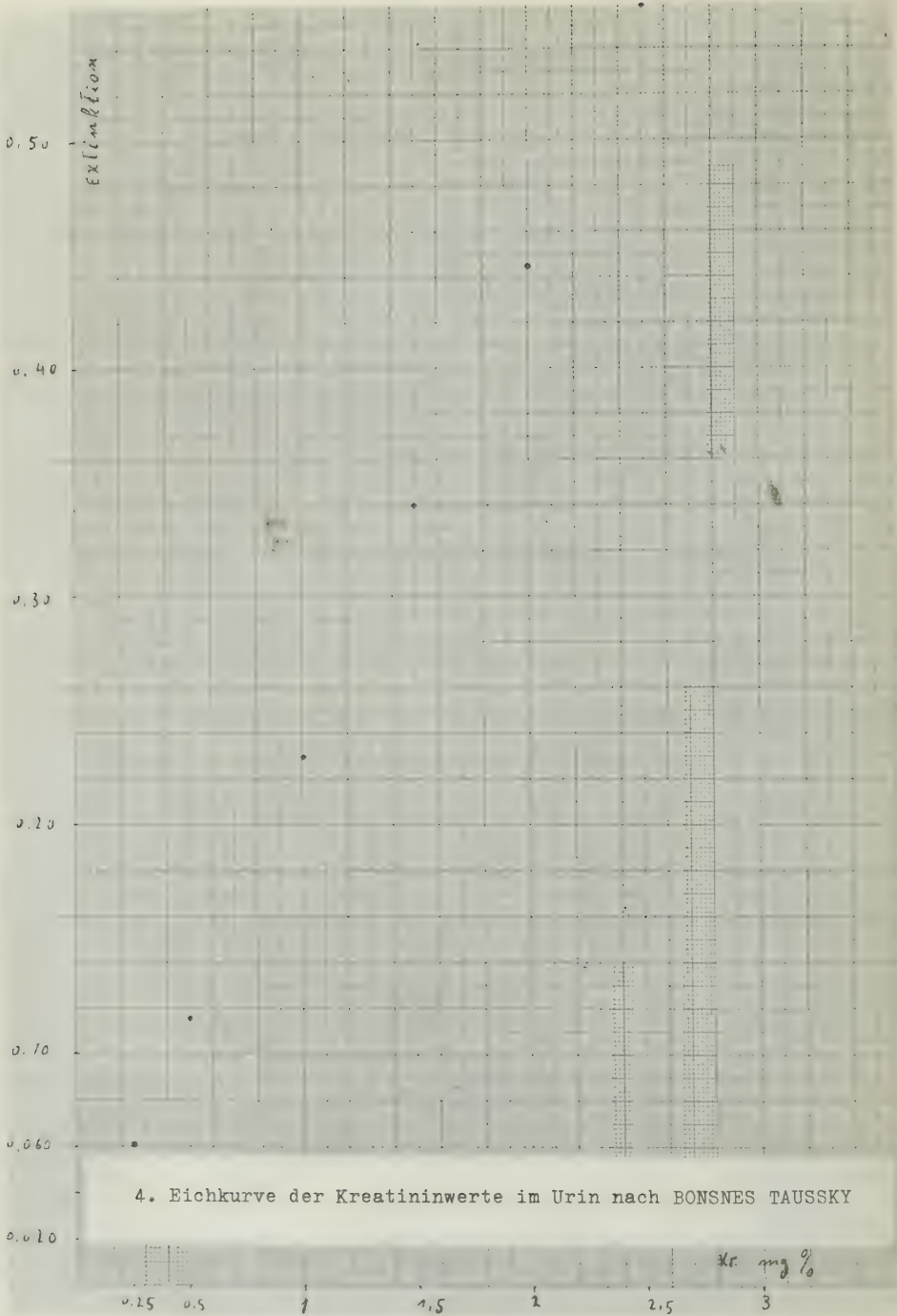
4

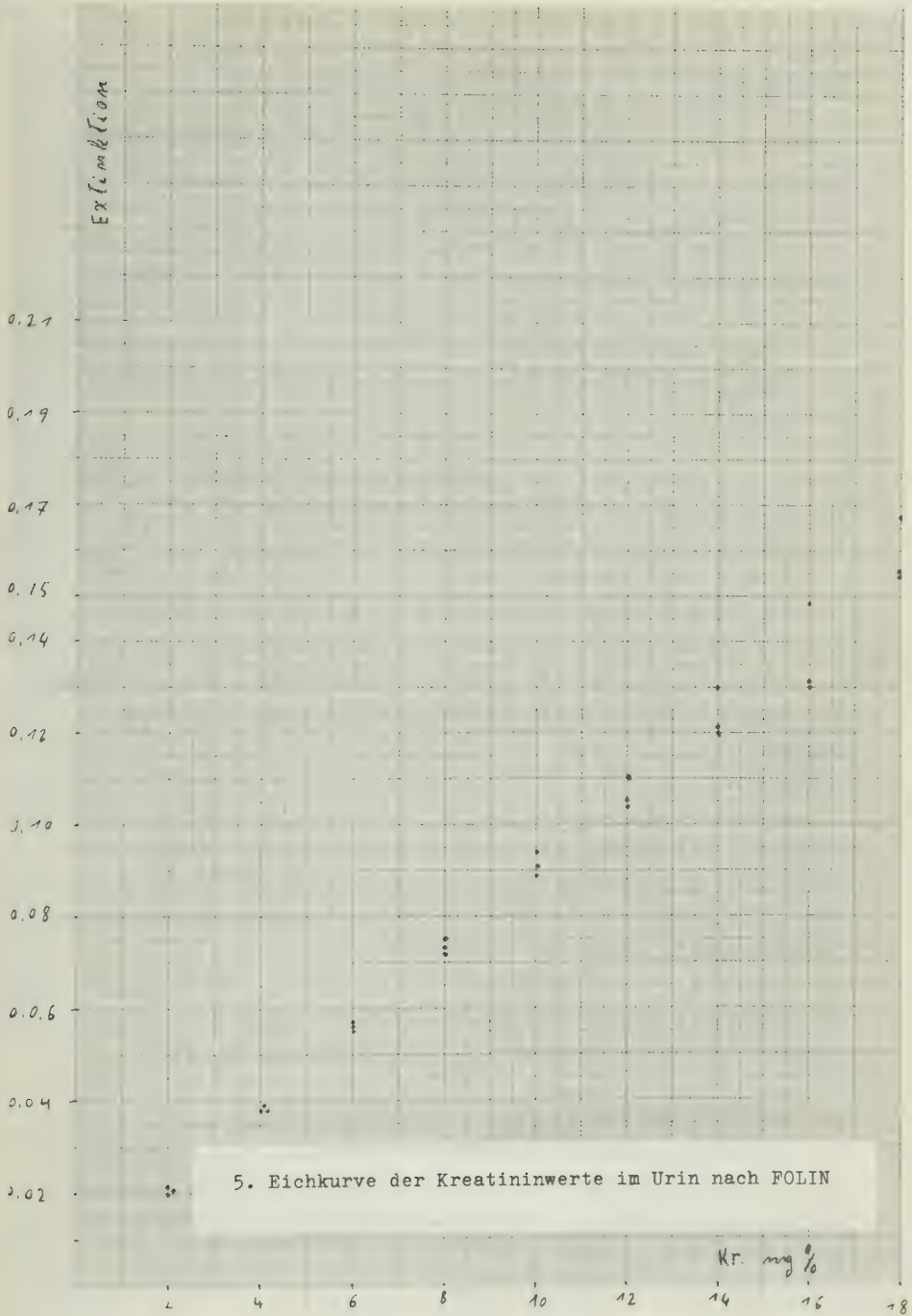
5



Extinktion







Ergebnisse

Ein Vergleich der Ergebnisse der Methoden nach BONSNES - TAUSSKY und nach NEUBAUER zur Bestimmung des Kreatinins im Serum zeigt (Tab. 1), daß bei 32 Fällen 20 mal die Werte nach BONSNES - TAUSSKY höher, 10 mal dagegen niedriger als die Werte nach der Methode von NEUBAUER gefunden werden. (Abb. 1)

Die Nachweismethode von BONSNES - TAUSSKY ergibt demnach im Mittel etwas höhere Kreatininwerte als diejenigen von NEUBAUER.

Setzt man die Ergebnisse der Methode nach BONSNES - TAUSSKY zur Bestimmung des Serumkreatinins in Beziehung zu den Werten, wie sie nach der mitgeteilten Methode mit Lloyds-Reagenz von SARRE gefunden werden, (Tab. 2) so ergibt sich, daß von 31 Fällen die Mehrzahl der Werte nach BONSNES - TAUSSKY höher liegen, als die nach der Methode mit Lloyds-Reagenz (Abb. 2). In den meisten Fällen kommt es also durch die Absorption von Nicht-Kreatinin-Chromogenen zu einer Senkung des gefundenen Kreatininspiegels auf einen "echten" Kreatininwert.

Prinzipiell die gleichen Verhältnisse zeigen sich bei einem Vergleich der Werte, wie sie mit Hilfe der von SARRE mitgeteilten Methode zur Bestimmung des Kreatinins (mittels Lloyds-Reagenz) und den nach NEUBAUER bestimmten Werten gefunden werden. (Tab. 2)

Bei einem Gesamtmaterial von 32 Fällen liegen 28 Werte niedriger als ohne Anwendung von Fullererde. (Abb. 3)

Bei einem Vergleich der im Urin mit den beiden Nachweismethoden ohne Benutzung absorbierender Reagenzien (BONSNES - TAUSSKY) (bzw. NEUBAUER) im Urin gefundenen Kreatininkonzentrationen (Tab. 3) zeigt sich eine verhältnismäßig ge-

ringgradige Schwankung ohne systematische Abweichung in einer bestimmten Richtung (Abb. 4), so daß die Ergebnisse beider Methoden hinsichtlich der Urin-Kreatininwerte praktisch gleichwertig sind.

Ein Vergleich der Clearance-Ergebnisse von 28 Fällen (Tab. 4) ergab bei der Verwendung der Bestimmungsmethoden nach BONSNES - TAUSKY nach NEUBAUER und SARRE (Fuller's Erde) sowie der Inulin-Clearance eine weitgehende Parallelität der Werte (Abb. 5).

Tab. 1

Kreatininbestimmung nach Serum nach BONSNES - TAUSSKY und NEUBAUER

Name	Kreatinin mg%	Kreatinin mg%
Ki	0,95	0,6
Ki	0,97	0,6
He	1,2	0,86
He	1,21	0,86
Schl	4,11	4,0
Ai	0,75	0,74
Ai	0,74	0,74
Ai	0,99	0,74
Ha	1,25	1,12
Ze	1,2	0,96
Ha	1,4	1,33
Schw	1,25	1,29
Ha	1,525	1,12
Eh	3,4	3,2
Kl	0,99	0,84
Eh	0,97	0,8
Schw	1,05	1,05
Ze	1,14	1,31
Ze	1,15	1,31
Ze	1,1	1,31
Ze	0,75	0,86
Fr	0,45	0,64
Ze	0,55	0,73
Ze	0,54	0,73
Bl	1,05	0,75
Bl	1,1	0,75
Pi	0,8	0,94
Be	6,0	6,8
Schi	0,95	0,86
Schi	0,9	0,86
Do	1,2	1,12
Hu	1,05	0,94

Tab. 2

Kreatininbestimmung im Serum

nach BONSNES - TAUSSKY Fuller's Erde NEUBAUER
(nach SARRE)

Name	Kreatinin mg%	Kreatinin mg%	Kreatinin mg%
Fa	1,3	0,6	1,3
Bo	2,9	2,05	1,6
Se		0,125	0,27
Ze	0,95	0,85	-
La	1,6	0,125	0,85
La .	-	0,15	1,2
Ma	1,0	1,0	0,99
Kö	1,0	0,675	1,0
No	0,95	0,95	1,12
Fu	1,05	1,007	1,0
Mu	1,15	0,5	1,19
Ste	1,3	1,05	1,18
Ne	0,9	0,805	0,9
Ma	0,8	0,775	0,94
Am (vor Mannit)	1,9	1,775	1,87
Am (während Mannit)	1,75	1,6	1,63
Pi	4,65	4,125	4,9
Ba	1,2	1,35	1,48
Bo	1,1	0,95	1,19
Ra	1,105	1,025	1,23
Li	0,98	0,9	1,0
He	0,775	0,75	1,09
Ki	0,75	0,7	1,09
Hi	1,30	1,10	1,22
Sa	1,25	1,20	1,09
Ni	0,94	0,9	0,93
Ha	1,0	0,95	1,12
Pl	1,3	1,25	1,31
Me (phys. NaCl)	1,65	1,63	2,0
Me (Mannit)	1,5	1,53	1,67
Sa	0,9	0,875	0,93
Ke	0,75	0,75	1,0
Fu	0,85	0,8	0,87

Tab. 3

Kreatininbestimmung im Urin nach BONSNES - TAUSSKY und NEUBAUER

Name	Urinprobe	Kreatinin mg%	Kreatinin mg%
Bo	1	11,6	13,2
	2	7,4	8,95
	3	6,2	7,58
Ra	1	6,4	7,8
	2	5,0	5,88
	3	3,4	3,7
Ra	1	3,4	5,05
	2	3,3	4,70
	3	2,4	3,58
Sp	1	13,20	11,9
	2	9,20	9,98
	3	7,6	9,05
Ze	1	26,40	25,3
	2	18,0	18,2
	3	12,40	12,48
Li	1	8,4	8,72
	2	4,8	5,4
	3	4,0	4,7
He	1	4,6	4,48
	2	9,6	9,52
	3	7,8	7,11
Ki	1	5,2	5,28
	2	13,8	13,6
	3	8,4	10,42
Schu	1	7,8	7,85
	2	12,40	11,6
	3	11,2	9,52
Po	1	8,8	7,85
	2	18,0	16,7
	3	9,6	9,19
Ma	1	6,4	5,85
	2	4,6	4,82
	3	15,8	11,0
Me	1	10,8	8,5
	2	9,6	8,0
	3	70,8	56,0
Ne	1	68,4	55,0
	2	98,0	60,5
	3	14,4	13,08
Am	1	9,6	10,2
	2	8,6	8,05
	3	19,8	16,85
Ba	1	17,4	13,28
	2	13,2	11,55
	3	17,4	15,0
Hi	1	10,8	9,95
	2	10,8	10,45
	3	27,0	27,3
	2	25,0	24,6
	3	42,0	42,4

Kreatininbestimmung im Urin nach BONSNES - TAUSSKY und NEUBAUER

Name	Urinprobe	Kreatinin mg%	Kreatinin mg%
Ma	1	6,87	7,34
	2	6,50	5,5
	3	4,5	5,05
Ni	1	5,95	6,2
	2	3,60	4,7
	3	2,55	3,09
Ba	1	17,4	15,0
	2	10,8	9,95
	3	10,8	10,45
Hi	1	27,0	27,3
	2	25,0	24,6
	3	42,0	42,4
Ma	1	6,87	7,34
	2	4,5	5,05
	3	6,50	5,5
Ni	1	5,95	6,2
	2	3,60	4,7
	3	2,55	3,09
Pl	1	9,5	8,71
	2	8,0	7,0
	3	6,56	5,98
Ha	1	10,0	22,45
	2	35,0	39,1
	3	61,0	49,5
Me (phys. NaCl)	1	10,0	12,5
	2	22,0	24,8
	3	20,0	21,65
Me (Mannit)	1	8,2	7,91
	2	6,2	6,2
	3	4,5	5,05
Sa	1	8,25	7,91
	2	6,87	5,16
	3	5,5	3,91
Ke	1	4,0	4,14
	2	2,75	3,10
	3	2,5	3,0
Ru	1	50,0	46,0
	2	44,0	48,0
Fu	1	21,0	18,9
	2	17,0	15,6
	3	14,50	13,85

Tab. 4

Clearance nach BONSNES - TAUSKY und NEUBAUER Inulin Fuller's Erd
(SARRE)

Name	C_{Kr}	C_{Kr}	C_{In}	C_{F-E}
	ml/Min			
Bo	112,2	123,1	110,8	154,14
Ra	81,0	84,3	77,9	107,63
Ra	61,3	68,3	68,9	100,41
Sp	62,0	53,1	69,0	84,3
Ze	102,4	92,8	81,0	91,92
Li	94,9	100,5	112,5	111,22
He	112,2	77,3	74,5	112,43
Ki	155,6	107,1	108,4	169,40
Schu	89,5	64,1	55,2	-
Po	93,7	89,9	77,4	-
Ma	90,7	73,3	71,9	127,91
Me	14,5	7,2	4,2	7,66
Ne	130,0	114,7	98,2	51,91
Am	85,6	74,9	48,2	117,28
Ba	94,8	69,8	70,1	-
Li	123,4	86,9	101,6	-
Hi	66,0	70,4	64,9	78,33
Sa	84,8	99,8	97,7	91,07
Ma	94,3	93,9	79,0	115,22
Ni	105,3	122,5	90,6	135,06
Pl	111,4	99,6	113,5	104,34
Ha	104,3	95,2	81,5	112,5
Me (phys.NaCl)	64,6	47,0	48,4	58,3
Me (Mannit)	82,2	74,5	60,5	80,97
Sa	117,9	92,4	108,7	113,91
Ke	142,9	117,0	134,5	157,70
Ru	5,4	5,3	4,1	-
Fu	108,2	98,5	74,7	107,09

ABBILDUNG I

Beziehung zwischen der Kreatininwerten in $\text{mg}\%$ im Serum nach
den Methoden von NEUBAUER und BONSNES TAUSSKY

N = NEUBAUER

B.T. = BONSNES TAUSSKY

Kr. $\text{mg}\%$ (B.T.)

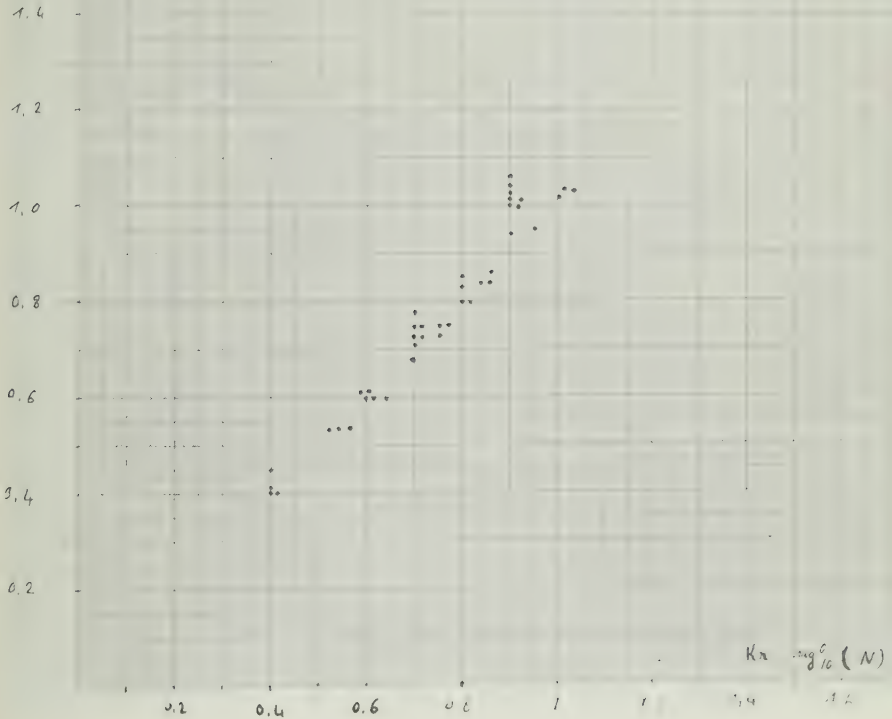
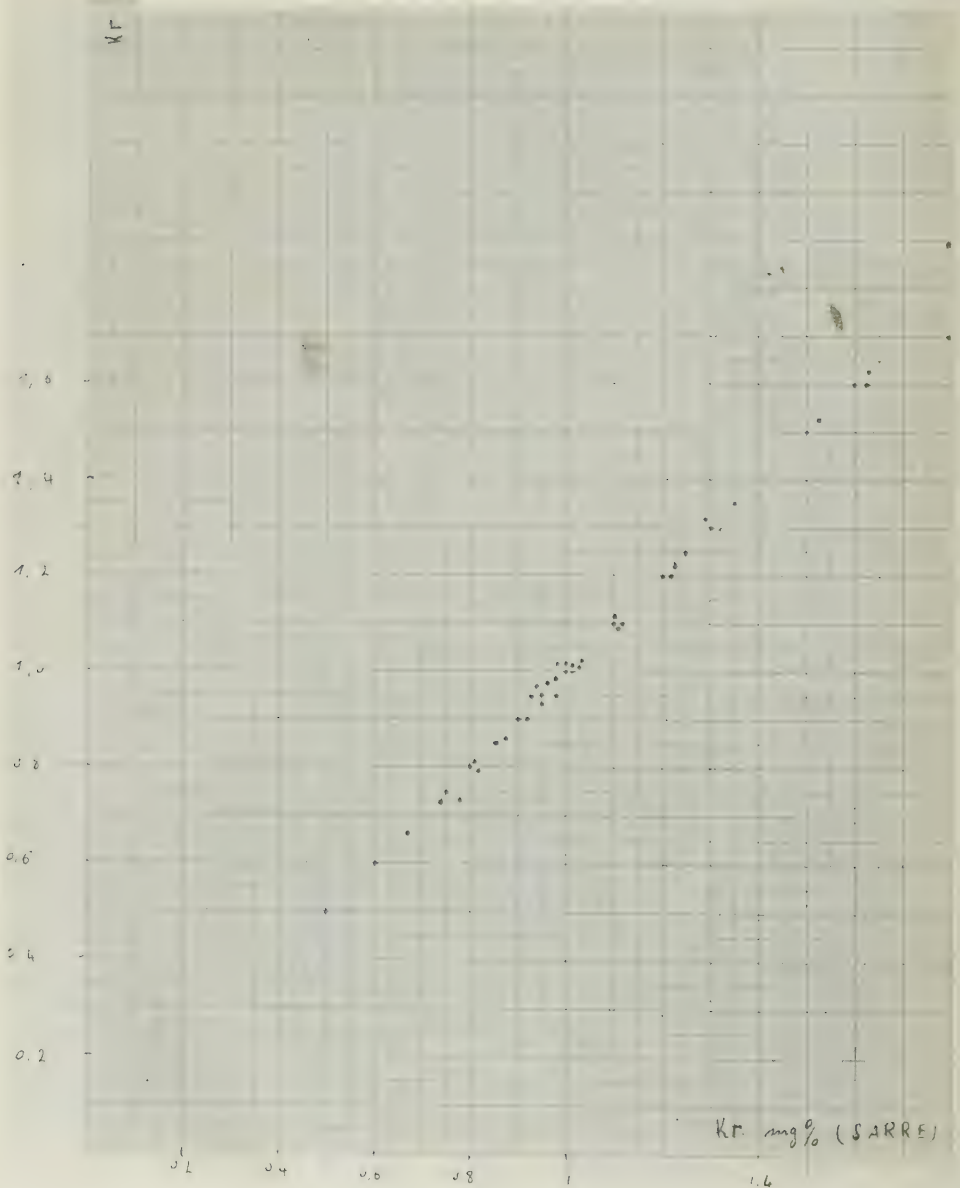


ABBILDUNG II

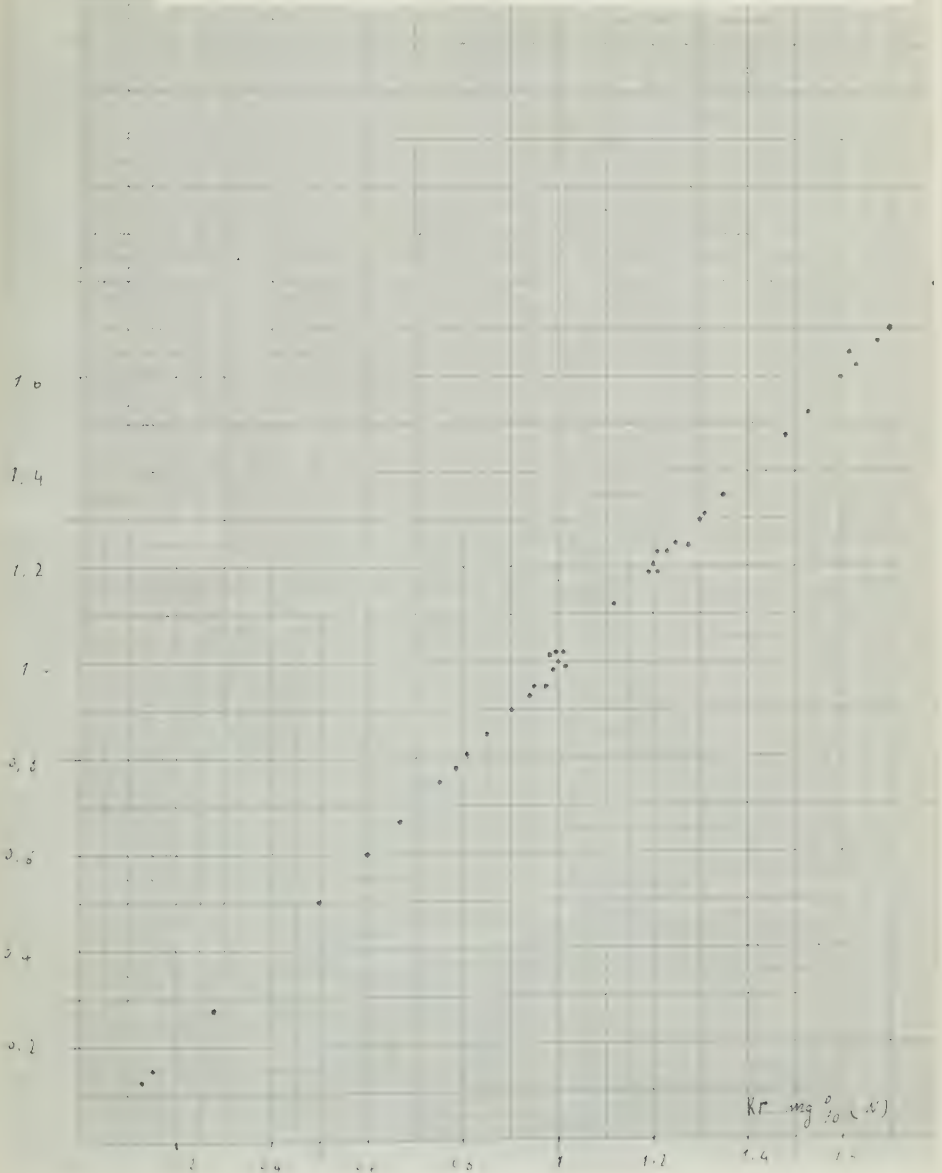
Beziehung zwischen der Kreatininwerten in mg% im Serum nach
den Methoden von BONSNES TAUSSKY und SARRE



Kr mg % (S)

ABBILDUNG III

Beziehung zwischen der Kreatininwerten in mg% im Serum nach den Methoden von NEUBAUER und SARRE



Kr mg% (B. u. T.)

ABBILDUNG IV

Beziehung zwischen der Kreatininwerten in mg% im Urin nach
den Methoden von NEUBAUER und BONSNES TAUSSKY

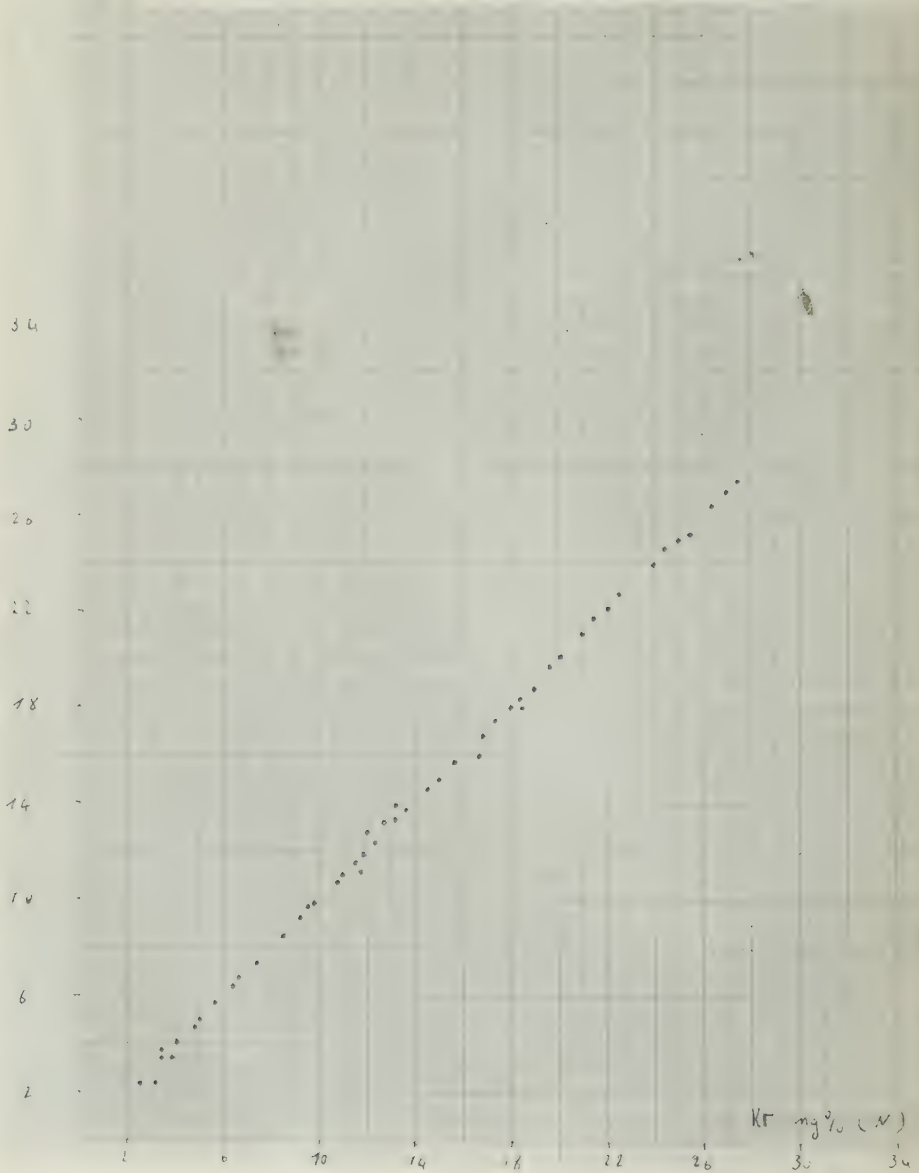
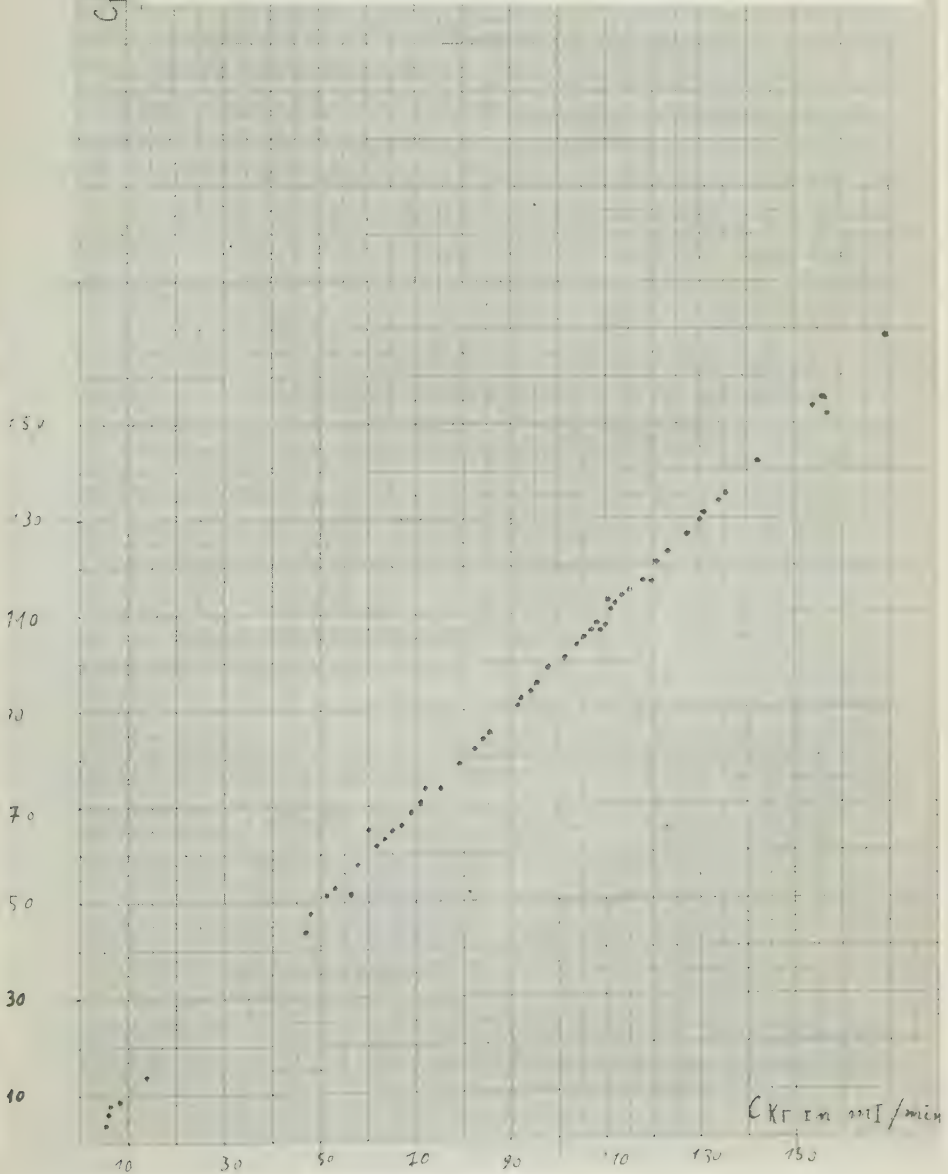


ABBILDUNG V

Beziehung zwischen den Kreatinin-Clearancewerten in ml/min
nach den Methoden von NEUBAUER, BONSNES TAUSKY
SARRE und Inulin-clearance



Statistische Auswertung zur Abhängigkeit der endogenen Kreatinin-clearance von der Diuresegröße

Nachdem in den letzten Jahren einige Autoren wie z. B. WINTER (31), EISFELD (2), KNAUTH (31), (HEIDELMANN, KOCH, HAAKE) (7), GAYER (4) und SARRE (21) eine Zunahme der Kreatinin-clearance mit Steigerung der Diuresegröße beschrieben, war zu prüfen, ob dies tatsächlich in dem angegebenen Umfang der Fall ist. Auch MOELLER (11) stellte zunächst eine Zunahme der Kreatinin-clearance mit der Diuresegröße bis auf Werte von C_{Kr} 500 ml/min fest. Sie ließen sich jedoch auf rein methodische Fehler zurückführen, die dann entstanden, wenn der Urin ohne Berücksichtigung der Spontandiuresegröße immer im Verhältnis 1 : 100 verdünnt wurde.

Bei einem Harnzeitvolumen von 1-2 ml/min liegt man nach dieser Verdünnung nach POPPER, MANDEL und MAYER (15) in einem Konzentrationsbereich für Kreatinin von 0,5 - 2,5 mg%, da dessen normale Urinkonzentration um 100 mg% beträgt.

Bei einem Harnzeitvolumen von 10 ml/min gelangt man dagegen bei gleicher Verdünnung von 1 : 100 in den Bereich von 0,1 mg% Kreatinin, da hierbei die Ausgangskonzentration für Kreatinin statt 100 mg% nur um 10 mg% beträgt.

Man liegt somit für den Kreatinin-nachweis außerhalb des Bereiches, für den eine lineare Korrelation von Extinktion und Konzentration nach dem LAMBERT-BEER'schen Gesetz zutrifft und mißt so einen falsch hohen Wert.

MOELLER (12) hat deshalb schon 1954 eine Urinverdünnung entsprechend dem jeweiligen Harnzeitvolumen empfohlen und zwar:

HZV bis 2 ml/min - Verdünnung 1:100

HZV bis 5 ml/min - Verdünnung 1: 50

HZV bis 10 ml/min - Verdünnung 1: 25

HZV bis 10 ml/min - Verdünnung 1: 12,5

Bei Anwendung dieser Methode war eine Zunahme der Kreatinin-Clearance parallel einer Diuresesteigerung von ihm nicht

mehr festzustellen, was auch KRAMER (9) auf Grund von Untersuchungen ULLRICHS (30) bestätigen konnte.

Es wurde deshalb im zweiten Teil der Arbeit dieser Beziehung zwischen endogener Kreatinin-Clearance und Harnzeitvolumen an einem Material von 1 355 Fällen der I. Med. Univ. Klinik, München, mittels statistischer Analyse nachgegangen. Die Untersuchungen erfolgten unter Berücksichtigung der von MOELLER angegebenen Fehlerquellen und unter Benutzung der Nachweismethode für Serumkreatinin von NEUBAUER.

Statistische Methode

Für die korrelations-statistische Berechnung wurde von zwei Veränderlichen ausgegangen, dem Harnzeitvolumen und dem Clearancewert. Gegeben waren Beobachtungspaare ($n=1355$) x und y .

Die Beziehung zwischen den beiden Variablen x und y läßt sich graphisch, entsprechend einer Regressionsfunktion, festlegen. Die Anwendung statistischer Methoden bietet die Möglichkeit, die Parameter der Regressionsfunktion und die zugehörigen Varianzen bzw. ihre Signifikanz zu beurteilen.

Zur Berechnung wurden verwendet $\sum xy$ = die Summe der Einzelwerte x und y , ferner $\sum x^2$ $\sum y^2$ = der Summe der Einzelwerte x^2 und y^2 .

Als Maß der gegenseitigen Abhängigkeit der beiden Varianten x und y voneinander galt der Korrelationskoeffizient r , für den folgende Beziehung aufgestellt werden kann:

$$r = \frac{\sum xy}{\sum x \quad \sum y}$$

Für die Schätzung des Korrelationskoeffizienten r gilt:

$$r = \frac{s_{xy}}{s_x s_y} = \frac{s_{xy}}{\sqrt{s_x} \sqrt{s_y}}$$

Dabei ist:

$$s_{xy} = \sum xy - \frac{\sum x \sum y}{n}$$

$$s_x = \sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{n}$$

$$s_y = \sum y^2 - \frac{(\sum y)^2}{n}$$

Statistische Tabellen

$$x = HZV$$

$$y = C_K$$

Gesamtmaterial HZV + $C_{Kreatinin}$

$$n = 1355$$

$$\sum y = 113.851$$

$$\sum x = 16.760$$

$$\sum y^2 = 10.542.719$$

$$\sum x^2 = 279.904$$

$$\sum xy = 1.482.950$$

$$\frac{(\sum y)^2}{n} = \frac{9.566.089}{976.630} - \frac{(\sum x)^2}{n} = \frac{207.305}{72.599} - \frac{\sum x \sum y}{n} = \frac{1.408.223}{74.727}$$

$$r = \frac{74.727}{\sqrt{72.599} \times \sqrt{976.630}} = \frac{74.727}{269.442 \times 988,246} = \frac{74.727}{266274,98} = 0,281$$

HZV < 2,0 ml/min

$$n = 100$$

$$\sum y = 7.668$$

$$\sum x = 119$$

$$\sum x = 9403$$

$$\sum y^2 = 733.248$$

$$\sum x^2 = 169,0$$

$$\frac{(\sum y)^2}{n} = \frac{587.982}{145.266} - \frac{(\sum x)^2}{n} = \frac{141,6}{27,4} - \frac{\sum x \sum y}{n} = \frac{9125}{278}$$

$$r = \frac{278}{\sqrt{27,4} \times \sqrt{145.266}} = \frac{278}{5,2345 \times 381,138} = \frac{278}{1995,1} = 0,139$$

$C_{\text{Kreatinin}} < 70 \text{ ml/min}$

$$n = 100$$

$$\begin{array}{lll} \sum y = 4.955 & \sum x = 952 & \\ \sum y^2 = 261.303 & \sum x^2 = 14.526 & \sum xy = 48.635 \\ \frac{(\sum y)^2}{n} = \frac{245.520}{15.783} & \frac{(\sum x)^2}{n} = \frac{9.063}{5.463} & \frac{\sum xy}{n} = \frac{47.172}{1.463} \end{array}$$

$$r = \frac{1463}{\sqrt{5.463} \times \sqrt{15.783}} = \frac{1463}{73.912 \times 125.63} = \frac{1463}{9285.6} = 0,158$$

Gesamtanzahl $n = 1\,355$

$$r = 0,281 \quad r^2 = 0,07896$$

$$\begin{aligned} t &= \frac{r}{\sqrt{\frac{1-r^2}{n-2}}} = \frac{0,281}{\sqrt{\frac{1-0,07896}{1353}}} = \frac{0,281}{\sqrt{\frac{0,92104}{1353}}} = \frac{0,281}{\sqrt{0,000681}} = \frac{0,281}{0,02609} = \\ &= 10,77 \quad p = 0,001 \\ &\quad \text{=====} \end{aligned}$$

HZV < 2,0 ml/min $n = 100$

$$r = 0,139 \quad r^2 = 0,01932$$

$$t = \frac{r}{\sqrt{\frac{1-r^2}{n-2}}} = \frac{0,139}{\sqrt{\frac{1-0,01932}{98}}} = \frac{0,139}{\sqrt{\frac{0,98068}{98}}} = \frac{0,139}{\sqrt{0,010006}} = \frac{0,139}{0,1} = 1,39$$

$$p = 0,20 \\ \text{=====}$$

$C_{\text{Kreatinin}} < 70 \text{ ml/min}$ $n = 100$

$$r = 0,158 \quad r^2 = 0,024964$$

$$t = \frac{0,158}{\sqrt{\frac{1-0,024964}{98}}} = \frac{0,158}{\sqrt{\frac{0,975036}{98}}} = \frac{0,158}{\sqrt{0,009975}} = 1,58$$

$$p = 0,20 \\ \text{=====}$$

Zusammenfassung der statistischen Ergebnisse

Für 1355 Fälle wurde eine Korrelation zwischen endogenen Kreatinin-Clearance-Werten und Harnzeitvolumen berechnet. Es ergab sich für das Gesamtkollektiv ein Korrelationskoeffizient von $r = 0,281$.

Wäre $r = 1$, so würde das bedeuten, daß zwischen den obigen Variablen mathematisch eine totale Abhängigkeit bestünde. Der Korrelationskoeffizient im vorliegenden Fall von $r = 0,28$ zeigt lediglich eine lockere Abhängigkeit der Clearancewerte vom Harnzeitvolumen an. Er ist jedoch entsprechend

$$t = \frac{r}{\sqrt{\frac{1-r^2}{n-2}}} = 10,77 \text{ mit } P = 0,001$$

durchaus signifikant.

Zur weiteren Analyse dieses Befundes wurden aus dem Gesamtkollektiv 200 Einzelfälle noch weiter aufgeschlüsselt.

In 100 Fällen mit Clearances bei niedrigem Harnzeitvolumen (< 2 ml/min und in ebenfalls 100 Fällen mit vermindertem Clearancewert ($C_{Kr} < 70$ ml/min.) ergaben sich folgende Verhältnisse:

Bei einem Harnzeitvolumen < 2 ml/min lag der Korrelationskoeffizient bei $r = 0,139$, und bei $C_{Kr} < 70$ ml/min lag $r = 0,158$. In beiden Fällen war $P = 0,20$ und damit im Gegensatz zum Gesamtkollektiv nicht signifikant. Aus der signifikanten Korrelation des Gesamtkollektivs für die Bezeichnung zwischen Clearancegröße und Harnzeitvolumen kann daher mit Wahrscheinlichkeit nur geschlossen werden, daß zwar bei sehr großen Fallzahlen ein geringer Anstieg des Clearancewertes mit dem Harnzeitvolumen erfolgt, jedoch in keinem unserer Fälle über die obere Normalgrenze der endogenen Kreatinin-Clearance von 140 ml/min hinaus, wie dies von den obengenannten früheren Untersuchern beschrieben worden war.

Darüber hinaus zeigt die Berechnung einiger Partialkorrelationen aus dem Gesamtmaterial, daß eine systematische Tendenz in der Beziehung Clearance-Urinvolumen nicht erkennbar ist, insbesondere nicht bei einem hinsichtlich Clearancegrößen und Harnzeitvolumen homogenen Teilkollektiv, als es das Gesamtkollektiv darstellt. Wenn in letzterem ein geringer Anstieg der Clearancegröße parallel dem Harnzeitvolumen erfolgt, so dürfte dieser mathematischen doch keine ursächliche Verknüpfung zugrundeliegen.

Diskussion

Auf Grund vergleichender Untersuchungen sollte die klinische Verwendbarkeit verschiedener Testmethoden zur Bestimmung des endogenen Kreatinins im Serum und Urin beurteilt werden. Die Kreatininwerte im Serum wurden nach den Methoden von BONSNES-TAUSSKY, SARRE und NEUBAUER, die Kreatininwerte im Urin nach den Methoden von BONSNES-TAUSSKY und NEUBAUER bestimmt.

Wenn man alle drei Methoden vom klinischen Gesichtspunkt aus betrachtet, so zeigen sich bei der praktischen Durchführung der Methoden nach SARRE, aber auch nach BONSNES-TAUSSKY gewisse Schwierigkeiten:

Beide sind zeitraubend und speziell erstere ist ziemlich umständlich, da infolge der schlechten Löslichkeit von Fuller's Erde die Lösung in verschließbaren Reagenzgläsern ständig geschüttelt werden muß, um die Adsorption der Chromogene zu erzielen.

Außerdem muß man bei der Methode nach BONSNES-TAUSSKY beachten, daß die Farbwerte von der Raumtemperatur abhängig sind und nur 20 Minuten lang konstant bleiben.

Die Durchführung der Methode nach NEUBAUER ist dagegen wesentlich einfacher und nicht zeitraubend.

Andererseits bilden bei der Bestimmung des endogenen Kreatinins im Serum nach BONSNES-TAUSSKY und NEUBAUER außer Kreatinin noch andere Substanzen ein rot gefärbtes alkalisches Pikrat, so daß die auf diesem Weg gefundenen Serumkreatininwerte relativ zu hoch liegen können. Diese Nicht-Kreatinin-Chromogene zeigen in den roten Blutkörperchen normalerweise eine höhere Konzentration als im Plasma oder Serum, die zudem starken Schwankungen unterworfen sind, besonders auch bezüglich der Zeitspanne, die man für die Farbentwicklung benötigt und bezüglich der verschiedenen Enteiweißungsmethoden.

Durch Absorption des Kreatinins an Lloyds Reagenz, einer gereinigten Fuller's Erde, mit der Methode nach SARRE, kann man das Eingehen dieser Nicht-Kreatinin-Chromogene in die Reaktion mit alkalischem Pikrat verhindern. Daher ist diese Methode als die genaueste zu betrachten. Normale Plasma-Kreatinin-Konzentrationen sprechen in der Regel für normale Clearancewerte.

Bei eingeschränkter Nierenfunktion sind die Clearancewerte jedoch niedriger und gehen dann mit einem erhöhten Plasma-Kreatininwert einher.

Für die Höhe der gemessenen Clearancewerte ist die Bestimmung der Plasmakonzentration von ausschlaggebender Bedeutung, wie sich aus der Formel für die Clearance-Berechnung ergibt:

$$\frac{U_{\text{Kreatinin}} \cdot V}{P_{\text{Kreatinin}}}$$

Besonders in der Erfassung initialer oder diskreter Einschränkungen des Glomerulusfiltrates kommt dem Plasmakreatininspiegel neben exakter Einhaltung der Harnsammelperioden und genauer Bestimmung des Harnzeitvolumens ein großes Gewicht zu.

Bei Niederengesunden liegen die Werte des mit Hilfe der endogenen Kreatinin-Clearance bestimmten Glomerulusfiltrates zwischen 80 und 150 ml/min.

Vergleicht man die von uns mit verschiedenen Methoden gefundenen Werte der endogenen Kreatinin-Clearance mit der Inulin-Clearance, so bestand eine befriedigende Übereinstimmung, ohne daß eine der benutzten Methoden der Kreatininbestimmung erkennbare Vorteile bot. Da aber die Durchführung der endogenen Kreatinin-Clearance im Vergleich zur Inulin-Clearance einfacher und für den Patienten weniger lästig ist, sollte nach Möglichkeit im klinischen Betrieb die Bestimmung der endogenen Kreatinin-Clearance bevorzugt werden, sofern nicht exakte Daten für wissenschaftliche Untersuchungen benötigt werden.

Zusammenfassung

Aufgabe der vorgelegten Arbeit war es, methodische Probleme der endogenen Kreatinin-Clearance vergleichend zu untersuchen. In insgesamt 100 Fällen wurden mit Hilfe der Methoden nach BONSNES-TAUSSKY nach NEUBAUER und nach SARRE vergleichende Untersuchungen zur Bestimmung des Serumkreatinins, nach BONSNES-TAUSSKY und NEUBAUER auch zur Bestimmung des Urinkreatinins durchgeführt und die nach BONSNES-TAUSSKY, SARRE und NEUBAUER festgestellten Clearancewerte mit der Inulin-Clearance verglichen.

Es zeigte sich, daß alle Werte nach den verschiedenen Methoden nur geringgradig voneinander abweichen. Der Normalwert des Serumkreatinins bewegt sich zwischen 0,8 bis 1,2 mg% bei normalem Inulin-Clearancewert. Ist die Plasmakonzentration höher als 1,2 mg%, so fand sich der Clearancewert für endogenes Kreatinin relativ zu hoch. Die Nicht-Kreatinin-Chromogene bzw. ihre Elimination beeinflussten die Serumwerte für Kreatinine nicht in signifikantem Maße.

Die abschließende korrelationsstatistische Analyse eines großen Kollektivs von 1355 Clearancewerten der 1. Med. Univ. Klinik München zeigte, daß zwischen Kreatininclearance und Harnzeitvolumen entgegen früheren Feststellungen in der Literatur nur eine lockere positive Korrelation ohne systematische Tendenz und ohne Anhalt für einen ursächlichen Zusammenhang zwischen beiden bestand.

Herrn Professor Dr. E. BUCHBORN möchte ich an dieser Stelle meinen besonderen Dank aussprechen für die Überlassung des Themas und für die wertvolle Unterstützung.

Herrn Professor Dr. H. SCHWIEGK danke ich für die Übernahme des Correferates.

Ebenso danke ich Fräulein C. Henschel und Fräulein G. Billesberger für die technische Assistenz bei der Durchführung der Versuche.

Literaturverzeichnis

1. BONSNES, R. W. und TAUSSKY, H. H.:
J. Biol. Chem. 158, 581 (1945)
2. EISFELD, G.:
Z. klin. Med. 156, 222 (1960)
3. FOLIN, O.:
J. Biol. Chem. 17, 475 (1914)
4. GAYER, J. und KRAMER, J.:
Klin. Wschr. 35, 626 (1957)
5. HAUGEN, H. N. und BLEGEN, E. N.:
Med. Wschr. 753, 37 (1957)
6. HAUGEN, H. N. und BLEGEN, E. N.:
Ann. int. Med. 43, 731 (1955)
7. HEIDELMANN, G., KOCH, E. und HAAKE, M.:
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 62, 621 (1956)
8. JAFFE, R. H.:
Arch. Path. 1, 25 (1926)
9. KRAMER, J.:
Klin. Wschr. 35, 626 (1957)
10. MOELLER, E., MCINTOSH, J. F. und VAN SLYKE, D. D.:
J. Clin. Invest. 6, 427 (1928)
11. MOELLER, J.:
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 58, 216 (1952)
12. MOELLER, J.:
Zschr. Urol. 47, 277 (1957)
13. NEUBAUER, J.:
Münch. ärztl. Wschr. S. 1177 (1914)

14. POPPER, H. und MANDEL, E.:
Erg. inn. Med., 53, 685 (1937)
15. POPPER, H., MANDEL, E. und MAYER, H.:
Biochem. Z. 291, 354 (1937)
16. REHBERG, P. B.:
Biochem. J., 20, 447 (1926)
17. RICHARDS, A. A.:
Tr. Assoc. Amer. Physicians. 44, 64 (1929)
18. RICHARDS, A. N., WESTFALL, und BOTT, P.:
Zschr. Urol. 47, 530 (1954)
19. ROSCOE, M. H.:
J. clin. Path. 7, 327 (1954)
20. SARRE, H.:
Nierenkrankheiten, Thieme, Stuttgart (1958)
21. SARRE, H.:
Med. Wschr. 50, 250 (1948)
22. SARRE, H.:
Nierenkrankheiten, 119 (1948)
23. SARRE, H.:
Münch. Med. Wschr. 102, 136 (1960)
24. SCHREINER, G. E.:
Proc. Soc. exp. Biol. Med. 74, 117 (1950)
25. SCHWAB, M.:
Klin. Wschr. 31, 1030 (1953)
26. SHANNON, J. A.:
J. Clin. Invest., 14, 403 (1935)
27. SHANNON, J. A. und SMITH, H. W.:
J. Clin. Invest., 14, 393 (1935)

28. VAN SLYKE, D. D., RHOADS, C. P., HILLER, A. und ALVING, A.S.:
Amer. J. Physiol. 103, 336 (1934)
29. SMITH, H. W.:
J. Clin. Invest., 20, 631 (1941)
30. ULLRICH, K. J., DRENKHAHN, F. O. und JARAUSCH, K. H.:
Pflügers Arch., 261, 62 (1955)
31. WINTER, K. A. und KNAUTH, T.:
Ärztl. Wschr., 12, 198 (1957)

LEBENS LAUF

Am 26. Februar 1933 wurde ich in Amol (Iran) geboren. Dort besuchte ich die Volksschule und anschließend 6 Jahre hindurch das städtische Gymnasium in Teheran und bestand das Abitur mit Erfolg.

Anschließend daran studierte ich die deutsche und französische Sprache und legte das Examen mit Erfolg ab.

Im Wintersemester 1957/58 begann ich in München das Studium der Medizin und bestand im Sommersemester 1960 das ärztliche Vorexamen. Am 2. März 1964 bestand ich das medizinische Staatsexamen.

174

